

BEST AVAILABLE COPY

# Erratum

Brevet n°

Demande de brevet n° 72 01 397

N° de publication : 2.168.136

Classification internationale : A 61 k 27/00//C 07 c 109/00

## ERRATUM

Raison sociale de la déposante erronée

au lieu de :

"Société dite : FERLUI"

il faut lire :

"Société dite : FERLUX"

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) **N° de publication :**  
(A n'utiliser que pour  
le classement et les  
commandes de reproduction).

**2.168.136**

(21) **N° d'enregistrement national.**  
(A utiliser pour les paiements d'annuités,  
les demandes de copies officielles et toutes  
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

**72.01397**

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

### 1<sup>re</sup> PUBLICATION

(22) Date de dépôt ..... 17 janvier 1972, à 14 h 3 mn.

(41) Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — «Listes» n. 35 du 31-8-1973.

(51) Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 27/00/C 07 c 109/00.

(71) Déposant : Société dite : FERLUI, résidant en France.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

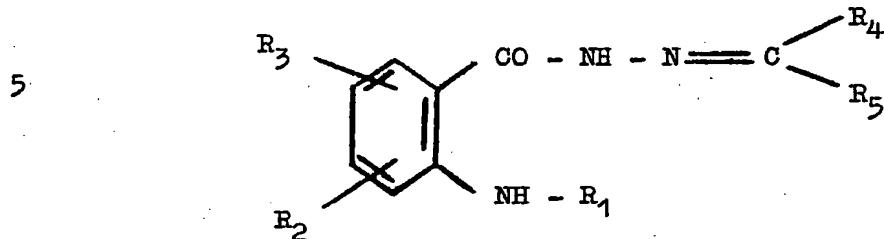
(74) Mandataire : Cabinet Guerbilsky, 38, avenue Hoche, Paris (8).

(54) Nouveaux dérivés de benzoylhydrazone o-amino substituées.

(72) Invention de :

(33) (32) (31) Priorité conventionnelle :

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de benzoylhydrazones o-amino substituées de formule générale :



10 dans laquelle :

R<sub>1</sub> représente :

a) soit un noyau phényle éventuellement substitué en ortho, méta, et/ou para par un ou plusieurs radicaux alcoxy ou trifluorométhyle

15 b) soit un groupement benzyle

c) soit un groupement -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-  dans lequel n est supérieur à 1; le noyau phényle étant éventuellement substitué en ortho, méta et/ou para par un ou plusieurs radicaux alcoxy

20 d) soit un groupement benzoyle éventuellement substitué sur le noyau phényle en ortho, méta et/ou para par un ou plusieurs atomes d'halogènes, un ou plusieurs radicaux alkyle, alcoxy, nitro

R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> peuvent être identiques ou différents et représentent 25 chacun :

- soit un atome d'hydrogène ou d'halogène, soit un radical alkyle inférieur ou nitro

R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> peuvent être identiques ou différents et représentent chacun :

30 - soit un atome d'hydrogène, soit un radical alkyle inférieur ou carboxy, soit un noyau phényle éventuellement substitué en ortho, méta et/ou para par un ou plusieurs atomes d'halogènes, un ou plusieurs radicaux hydroxyle, ou dialkylamino dans le cas où R<sub>1</sub> prend la signification a) ou c) ou d)

- soit un noyau pyridyle en ortho, méta ou para.

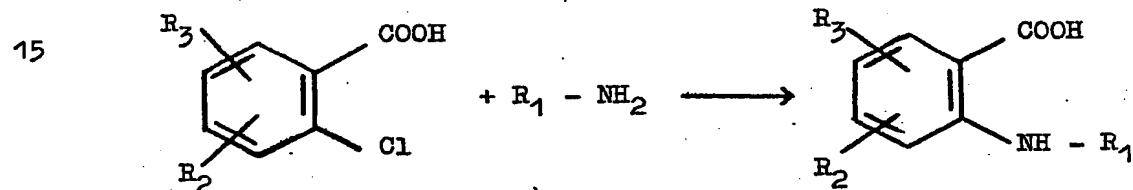
Ces composés sont utiles du point de vue pharmacologique du fait qu'ils possèdent d'intéressantes propriétés analgésiques, antiinflammatoires et antipyrrétiques.

La préparation de ces dérivés est avantageusement effectuée en passant par la préparation d'un composé intermédiaire : une benzoylhydrazine ortho-amino substituée dont le mode opératoire, décrit dans la demande de brevet PV-70-32.533 déposée par la demanderesse le 8 Septembre 1970, pour : "Benzoyl Hydrazines O. Amino substituées."

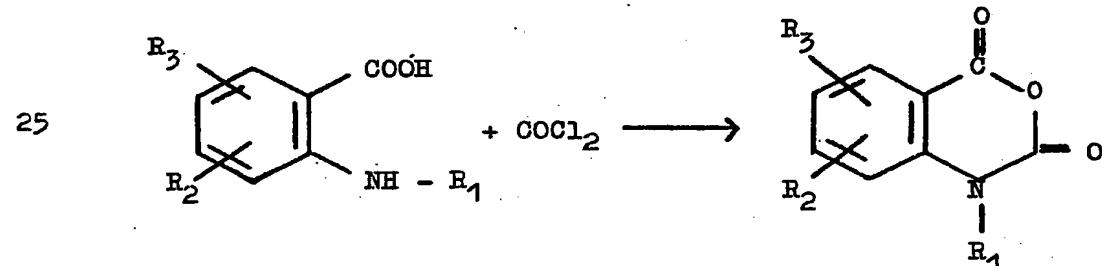
peut être résumé comme suit :

A) Lorsque  $R_1$  représente un radical phényle ou phénylalkyle :

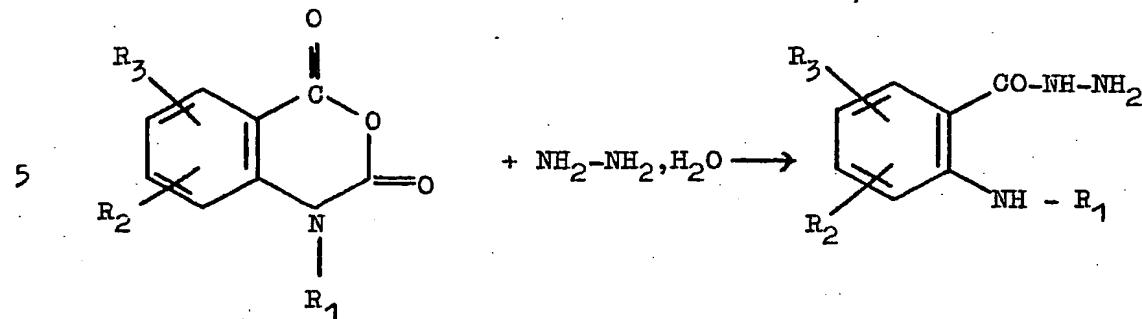
10 1°) dans un premier temps on condense un acide chloro-2 benzoïque et une amine primaire selon le procédé décrit par ULLMANN pour obtenir un acide anthranilique N-substitué, selon la réaction :



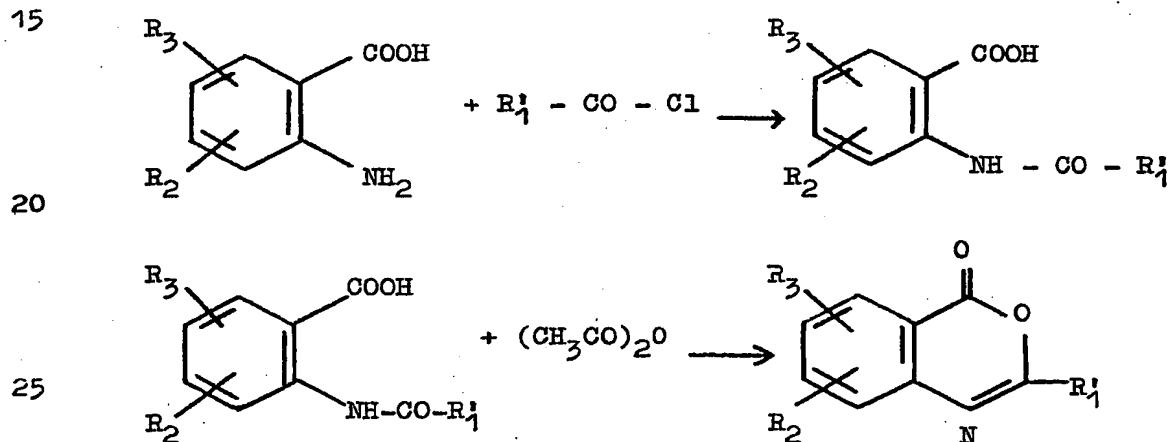
20 2°) L'acide anthranilique N-substitué est cyclisé par le phosgène en anhydride isatoïque N-substitué, selon la réaction :



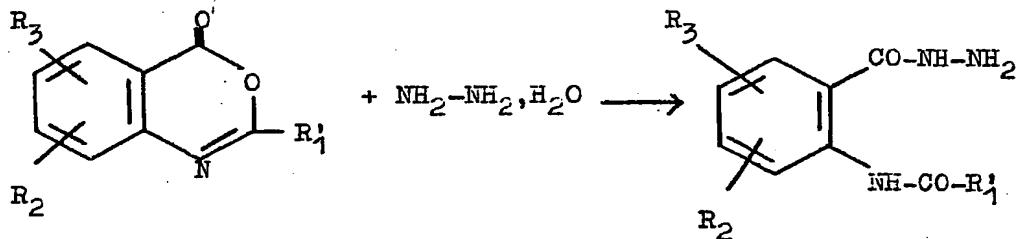
30 3°) on fait réagir l'hydrate d'hydrazine sur cet anhydride pour obtenir une benzoylhydrazine ortho-amino substituée, selon la réaction :



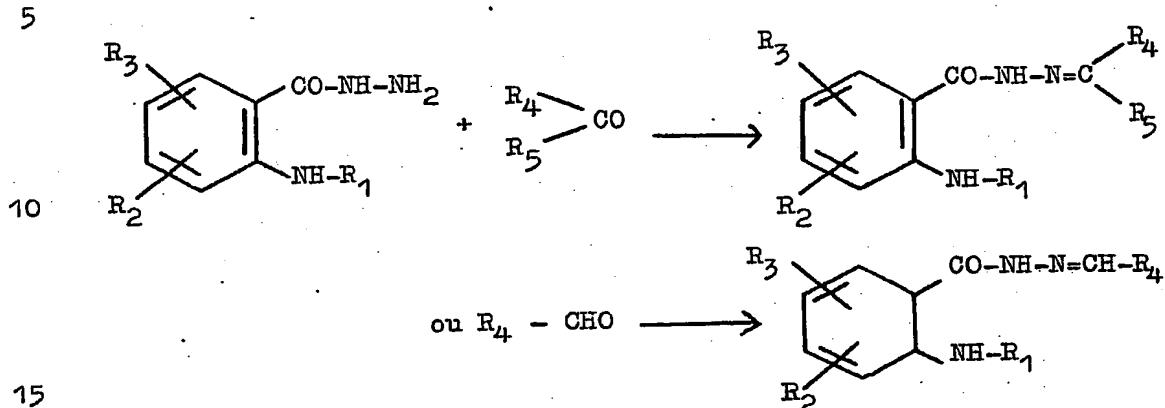
- 10 B) Lorsque R<sub>1</sub> représente un groupement benzoyle -CO-R' :
- 1°) on fait réagir sur un acide anthranilique un chlorure d'acide
  - 2°) le dérivé obtenu est cyclisé dans l'anhydride acétique en benzoxazinone, selon les réactions :



- 30 3°) enfin par une réaction analogue à celle faite sur l'anhydride isatoïque, on fait réagir l'hydrate d'hydrazine pour obtenir une benzoylhydrazine ortho-amino substituée :



Dans l'un et l'autre cas, les benzoylhydrazines étant ainsi préparées comme produits intermédiaires, on les fait réagir dans une deuxième étape avec un aldéhyde ou une cétone pour obtenir les dérivés faisant l'objet du brevet, selon la réaction :



Les dérivés selon l'invention sont décrits ci-dessous de manière plus détaillée à l'aide de quelques exemples de réalisation qui ne sont donnés qu'à titre purement explicatif, nullement limitatif.

20 Les exemples I à V décrivent la préparation de différents composés dont un tableau récapitulatif explicite les formules et résume l'analyse. Les exemples VI à VIII illustrent l'activité pharmacologique de tels composés et les exemples IX à XI illustrent leur emploi dans la constitution de médicaments.

EXAMPLE I :

N[ chloro-4 (phényléthyl amino-2) benzoyl]N' isopropylidène hydrazine: (composé n° 9 du tableau récapitulatif)

30 16,9 g (0,058 mole) de chloro-4 phényléthylamino-2 benzoylhydrazine sont dissous dans 300 ml d'acétone. On chauffe quelques instants à reflux et on laisse refroidir. On concentre partiellement l'acétone. On filtre et on lave à l'éther de pétrole le précipité obtenu.

35 Selon le même mode opératoire on prépare les dérivés suivants dont les caractéristiques physiques sont données dans le tableau récapitulatif.

N(benzylamino-2 benzoyl)N' isopropylidène hydrazine : (composé n° 1)

obtenu en utilisant la benzylamino-2 benzoylhydrazine.

N(nitro-4 benzylamino-2 benzoyl)N' isopropylidène hydrazine : (composé n° 2)

Obtenu en utilisant le nitro-4 benzylamino-2 benzoylhydrazine

N[chloro-4 (benzylamino-2)benzoyl]N' isopropylidène hydrazine : (composé n° 4)

10 Obtenu en utilisant la chloro-4 benzylamino-2 benzoylhydrazine.

N[chloro-4(méthoxy-4' phénylamino-2)benzoyl]N' isopropylidène hydrazine : (composé n° 6)

Obtenu en utilisant la chloro-4 (méthoxy-4' phénylamino-2) benzoylhydrazine.

EXEMPLE II :

N [méthyl-5 (paratoluoylamino-2)benzoyl]N' isopropylidène hydrazine : composé n° 8

15 g (0,053 mole) de méthyl-5 paratoluoyl amino-2 benzoylhydrazine sont dissous à froid dans 150 ml d'acétone et laissées sous agitation; au bout de quelques minutes il se forme un abondant précipité que l'on sépare en filtrant et qu'on lave à l'éther.

25 Selon le même mode opératoire on prépare les dérivés suivants dont les caractéristiques physiques sont données dans le tableau récapitulatif.

N (nitro-4' benzoylamino-2 benzoyl)N' isopropylidène hydrazine : (composé n° 3)

Obtenu en utilisant la nitro-4 benzoylamino-2 benzoylhydrazine.

N[méthyl-5 (fluoro-4' benzoylamino-2) benzoyl]N' isopropylidène hydrazine : (composé n° 5)

Obtenu en utilisant la méthyl-5 fluoro-4' benzoylamino-2 benzoylhydrazine.

N [méthyl-5 (bromo-4' benzoylamino-2) benzoyl]N' isopropylidène hydrazine : (composé n° 7)

Obtenu en utilisant la méthyl-5 bromo-4' benzoylamino-2 benzoylhydrazine.

N[(ortho méthoxybenzoyl)amino-2 benzoyl]N' isopropylidène hydrazine : (composé n° 10)

Obtenu en utilisant l'orthométhoxybenzoylamino-2 benzoyl hydrazine.

5 N[(orthofluorobenzoyl)amino-2 benzoyl]N' isopropylidène hydrazine : (composé n° 11)

Obtenu en utilisant l'orthofluorobenzoylamino-2 benzoyl hydrazine.

10 N[chloro-4(paratoluoylamino-2)benzoyl]N' isopropylidène hydrazine : (composé n° 15)

Obtenu en utilisant la chloro-4 (paratoluoylamino-2) benzoyl hydrazine.

N(paraméthylbenzoylamino-2 benzoyl)N' isopropylidène hydrazine : (composé n° 25)

15 Obtenu en utilisant la paraméthylbenzoylamino-2 benzoyl hydrazine.

N[méthyl-5 (orthofluorobenzoylamino-2)benzoyl]N' isopropylidène hydrazine : (composé n° 29)

20 Obtenu en utilisant la méthyl-5 orthofluorobenzoylamino-2 benzoylhydrazine.

EXEMPLE III

N[méthyl-5(parafluorobenzoylamino-2)benzoyl]N' benzylidène hydrazine : (composé n° 16)

25 On porte au reflux 10 g (0,035 mole) de méthyl-5 parafluorobenzoylamino-2 benzoyl hydrazine et 3,7 g (0,035 mole) de benzaldéhyde dans 250 ml d'éthanol absolu pendant 3 heures. On laisse refroidir, on filtre. Le précipité recueilli est recristallisé dans l'acétate d'éthyle.

30 Selon le même mode opératoire on prépare les dérivés suivants dont les caractéristiques physiques sont données dans le tableau récapitulatif.

N[méthyl-5(parafluorobenzoylamino-2)benzoyl]N' méthylbenzylidène hydrazine : (composé n° 18).

Obtenu en utilisant l'acétophénone.

35 N[méthyl-5(parafluorobenzoylamino-2)benzoyl]N' (dichloro-3',5' hydroxy-2') benzylidène hydrazine : (composé n° 12)

Obtenu en utilisant l'aldéhyde dichloro-3,5 salicylique.

N[méthyl-5 (parafluorobenzoylamino-2) benzoyl]N'(hydroxy-2' benzylidène) hydrazine : (composé n° 14)

Obtenu en utilisant l'aldéhyde salicylique

N(para nitro benzoylamino-2 benzoyl)N' benzylidène hydrazine : (composé n° 23)

Obtenu en utilisant la paranitrobenzoylamino-2 benzoylhydrazine et le benzaldéhyde.

N(paranitrobenzoylamino-2 benzoyl)N'(hydroxy-2' benzylidène) hydrazine : (composé n° 24)

Obtenu en utilisant la même hydrazine que précédemment et l'aldéhyde salicylique.

N(paranitrobenzoylamino-2 benzoyl)N'(dichloro-3',5' hydroxy-2' benzylidène)hydrazine (composé n° 26)

Obtenu en utilisant la même hydrazine et l'aldéhyde dichloro-3,5 salicylique.

N(paranitrobenzoylamino-2 benzoyl)N' carboxy éthylidène hydrazine : (composé n° 27)

Obtenu en utilisant la même hydrazine et l'acide pyruvique.

N(benzylamino-2 benzoyl)N' hydroxy-2' benzylidène hydrazine :

(composé n° 28)

Obtenu en utilisant la benzylamino-2 benzoylhydrazine et l'aldéhyde salicylique.

N(métatrifluorométhylphénylamino-2 benzoyl)N' hydroxy-2' benzylidène hydrazine : (composé n° 30).

Obtenu en utilisant la métatrifluorométhylphénylamino-2 benzoylhydrazine et l'aldéhyde salicylique.

N(diméthoxy-3',4') phényléthylamino-2 benzoyl)N' hydroxy-2' benzylidène hydrazine : (composé n° 32)

Obtenu en utilisant la diméthoxy 3',4' phényléthylamino-2 benzoylhydrazine et l'aldéhyde salicylique.

N[chloro-4 (méthoxy-4') phénylamino-2)benzoyl]N'(hydroxy-2' benzylidène hydrazine : (composé n° 33)

Obtenu en utilisant la chloro-4 (méthoxy-4') phénylamino-2 benzoylhydrazine et l'aldéhyde salicylique.

#### EXEMPLE IV

N[méthyl-5 (parafluorobenzoylamino-2)benzoyl]N' (paradiméthylamino benzylidène) hydrazine : (composé n° 19)

On porte au reflux 10 g (0,035 mole) de méthyl-5 parafluoro-

benzoylamino-2 benzoyl hydrazine et 5,2 g (0,035 mole) de para-diméthylaminobenzaldéhyde dans 250 ml d'éthanol absolu pendant 3 heures. On laisse refroidir. Après l'avoir essoré et séché, laver à chaud le précipité par l'acétate d'éthyle.

5 Selon le même mode opératoire on prépare le dérivé suivant dont les caractéristiques physiques sont données dans le tableau récapitulatif.

N(diméthoxy-3',4' phénylémethylamino-2 benzoyl)N'(paradiméthylamino-benzylidène) hydrazine : (composé n° 31)

10 Obtenu en utilisant le diméthoxy-3',4' phénylaminino-2 benzoylhydrazine.

EXEMPLE V

N(paranitrobenzoylamino-2 benzoyl)N' nicotinylidène hydrazine : (composé n° 21)

15 On chauffe à reflux pendant 2 heures 10 g (0,033 mole) de paranitrobenzoylamino-2 benzoylhydrazine avec 3,6 g (0,033 mole) d'aldéhyde nicotinique dans 150 ml d'acide acétique. On concentre à sec puis on lave le résidu successivement à l'alcool et à l'éther de pétrole.

20 Selon le même mode opératoire on prépare les dérivés suivants dont les caractéristiques physiques sont données dans le tableau récapitulatif.

N(méthyl-5 (parafluorobenzoylamino-2 benzoyl)N'(nicotinylidène) hydrazine : (composé n° 17)

25 Obtenu en utilisant la méthyl-5 parafluorobenzoylamino-2 benzoyl hydrazine.

N[méthyl-5 (parafluorobenzoylamino-2)benzoyl]N' isonicotinylidène hydrazine : (composé n° 13)

30 Obtenu en utilisant la parafluorobenzoylamino-2 benzoylhydrazine et l'aldéhyde isonicotinique.

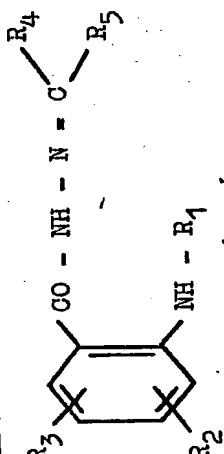
N(paranitrobenzoylamino-2 benzoyl)N' isonicotinylidène hydrazine (composé n° 20)

Obtenu en utilisant la paranitrobenzoylamino-2 benzoylhydrazine et l'aldéhyde isonicotinique.

35 N(paranitrobenzoylamino-2 benzoyl) N'(picolinylidène)hydrazine : (composé n° 22)

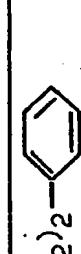
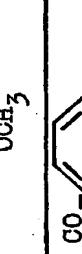
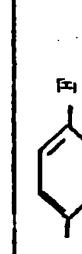
Obtenu en utilisant la paranitrobenzoylamino-2 benzoylhydrazine et la pyridine-2 aldéhyde.

## TABLEAU RECAPITULATIF



### Formule générale:

Produit	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	T °C	Analyse élémentaire						
							C %	H %	N %	Calculé	Trouvé		
1	CH <sub>2</sub> —C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	OH <sub>3</sub>	143	72,5	6,8	14,96	72,92	6,66	14,84		
2	CH <sub>2</sub> —C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	OH <sub>3</sub>	218	62,50	5,56	17,17	62,11	5,51	17,30		
3	CO—C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	OH <sub>3</sub>	212	60,0	4,70	16,7	60,08	4,85	16,29		
4	CH <sub>2</sub> —C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	CH <sub>3</sub>	196	64,6	5,74	13,30	64,86	5,82	12,93		
5	CO—C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	202	66,0	5,55	12,85	65,68	5,39	12,64		
6			OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	CH <sub>3</sub>	205	61,5	5,43	12,67	61,46	5,20	12,57
7	CO—C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		225	55,6	4,67	10,8	55,84	4,73	10,8	

Pro- duit	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	F °0	Analyse élémentaire				Trouvé
							C %	H %	N %	C %	
8	CO — 	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	216	70,5	6,55	13,0	70,49	6,50 12,87
9	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> — 	Cl	H	OH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	153	65,7	6,12	12,73	65,45	6,19 12,77
10	CO — 	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	205	66,55	5,88	12,92	66,34	5,83 12,70
11	CO — 	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	190	65,25	5,14	13,40	65,30	5,37 13,30
12	CO — 	F	H	CH <sub>3</sub>		250	57,4	3,50	9,12	57,72	3,66 8,93
13	CO — 	F	H	CH <sub>3</sub>		240	67,00	4,55	14,86	66,84	4,46 15,11

Pro- duit	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	F °C	Analyse élémentaire					
							Calculé		Trouvé			
							C %	H %	C %	H %	N %	
14	CO	— C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —F	H	CH <sub>3</sub>		234	67,5	4,64	10,73	67,23	4,72	10,75
15	CO	— C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —CH <sub>3</sub>	Cl	H	CH <sub>3</sub>	205	63,0	5,28	12,25	62,80	5,32	11,87
16	CO	— C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —F	H	CH <sub>3</sub>		211	70,5	4,84	11,2	70,44	4,74	11,21
17	CO	— C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —F	H	CH <sub>3</sub>		214	67,0	4,55	14,9	67,58	4,63	14,83
18	CO	— C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —F	H	CH <sub>3</sub>		229	71,0	5,16	10,8	70,78	5,24	10,63
19	CO	— C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —F	H	CH <sub>3</sub>		238	68,9	5,55	13,4	68,97	5,54	12,98
20	CO	— C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —NO <sub>2</sub>	H	H		261	61,69	3,88	17,96	61,49	3,99	17,59

72 01397

-12-

2168136

Pro- duit	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	F °C	Analyse élémentaire				Trouvé	
							C %	H %	N %	C %		
21		H	H		H	239	61,69	3,88	17,96	62,03	3,70	17,62
22		H	H		H	206	61,69	3,88	17,96	61,62	3,87	17,87
23		H	H		H	261	64,9	4,15	14,15	65,00	4,13	14,42
24		H	H		OH	260	62,4	3,95	13,88	62,86	4,05	13,52
25		H	H		CH <sub>3</sub>	200	68,70	6,07	13,31	69,07	6,09	13,74
26		H	H			266	53,3	2,98	11,85	53,70	3,17	11,52
27		H	H		CH <sub>3</sub>	200	55,0	3,81	15,11	54,86	4,15	14,80

72 01397

-13-

2168136

Pro- duit	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	F °C	Analyse élémentaire				
							Calculé		Trouvé		
							C %	H %	C %	H %	N %
28		H	H		H	149	73,0	5,55	72,15	72,55	5,54
29		H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	200	66,0	5,55	12,80	66,08	5,83
30		H	H		H	74	63,2	4,04	10,5	62,79	4,09
31		H	H		H	159	69,93	6,77	12,55	69,45	6,81
32		H	H		H	136	68,9	5,96	10,0	69,01	6,06
33		01	H		H	185	63,7	4,58	10,61	63,67	4,58

EXEMPLE VI : Activité analgésique

Cette activité a été mise en évidence par le test de Siegmund, (Référence : SIEGMUND E.A. ; CADMUS R.A. ; GOLU, "A method for evaluating both non narcotic and narcotics analgesics, Pro.

5 Soc. Exp. Biol. 1957, b, 95, 729-731.

Principe :

L'injection d'un agent irritant : la phénylbenzoquinone (en solution à 0,02 %) dans le péritoine de la souris, détermine des mouvements d'étirements ou de torsion (Writing Syndrom) dont 10 la fréquence est diminuée par l'administration préventive d'analgésique. Les substances sont données par voie orale 30 minutes avant l'injection d'agent irritant. On compte le nombre d'étirements entre la 5ème et la 10ème minute après l'injection de phénylbenzoquinone. On calcule le pourcentage d'animaux protégés. Une souris est considérée comme protégée si elle effectue 15 moins de 5 étirements en 5 minutes.

Résultats :

Produit n°	Toxicité aiguë per os - souris DL 50 mg/kg	Dose administrée mg/kg per os	Pourcentage d'activité par rapport aux témoins
1	>1200	180 90	80 40
9	900	90	50
11	>1200	300 150	70 30

Dans les mêmes conditions expérimentales, la glaphénine, 30 administrée per os à la dose de 60 mg/kg donne 100 % d'activité.

Conclusions :

Ces composés, qui ont une faible toxicité, présentent une remarquable activité analgésique. Le composé n° 1 a, à doses suffisantes, une activité comparable à celle de la glaphénine à 35 la dose de 60 mg/kg per os.

EXEMPLE VII : Activité antiinflammatoire

Cette activité a été mise en évidence par le test de l'œdème à la carragénine. (Référence : WINTER C.A. ; RISLEY E.A. ;

NUSS G.N. : Carrogeenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for anti-inflammatory drugs. Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y. 111, 544 (1962).

Principe :

5 Le rat reçoit en injection dans la voûte plantaire 0,05 ml d'une solution à 1 % de carragénine dans le serum physiologique. Le volume de la patte est mesuré avant et 3 heures après l'injection de l'agent phlogogène à l'aide du pléthysmographe APELAB. Toutes les substances sont administrées par voie orale, 10 une heure avant l'injection de carragénine.

Résultats :

Produit n°	Toxicité aiguë per os souris DL 50 mg/kg	Dose administrée per os mg/kg	Pourcentage d'inhibition par rapport aux témoins
1	> 1200	240	40
11	> 1200	300	20
23	> 1200	300	30
30	> 1200	120	40

15 Dans les mêmes conditions expérimentales l'acide niflumique, administré à la dose de 60 mg/kg per os, donne 50 % d'inhibition.

Conclusions :

20 Ces composés, qui ont une très faible toxicité, présentent une activité antiinflammatoire très nette. Les composés n° 1 et n° 31 ont, en particulier, à doses suffisantes, une activité comparable à celle de l'acide niflumique à la dose de 60 mg/kg per os.

EXEMPLE VIII - Activité antipyrrétique

25 La recherche consiste à mettre en évidence la diminution ou l'inhibition de l'hyperthermie provoquée par la levure de bière, Références : SMITH P.K.; HAMBURGER W.E. J. Pharmacol. Exp. Therm. 54, 346 (1935).

Principe :

30 L'hyperthermie est provoquée expérimentalement chez le rat

par une injection de levure de bière en sous-cutanée (à raison de 2 ml par rat d'une suspension à 20 % dans le sérum physiologique) la veille de l'expérimentation. Le matin de l'expérience le produit à expérimenter est donné à une dose voisine du 10ème de la DL 50, per os.

La température rectale est mesurée 30 minutes, 1 heure, 2 heures, 3 heures après l'administration du produit.

Résultats :

10	Produit n°	Toxicité aiguë souris per os DL 50 mg/kg	Dose administrée per os mg/kg	Activité
15	1	> 1200	150	nette
	11	> 1200	300	légère

Dans les mêmes conditions expérimentales le pyramidon, à la dose de 100 mg/kg, présente une forte activité.

Conclusions :

20 La nette activité antipyrrétique du composé n° 1, qui est très faiblement toxique, est à signaler.

EXEMPLE IX

Forme pharmaceutique : comprimés

On peut utiliser en thérapeutique humaine des comprimés présentant avantageusement la composition suivante :

Pour 1 comprimé :

- composé n° 1	0,100 g
- kieselguhr	0,100 g
- Sucre	0,040 g
- Talc	0,015 g
- Amidon	0,015 g
- Stéarate de magnésium	0,015 g

Les doses moyennes seront de 1 à 4 comprimés par jour.

EXEMPLE X

Forme pharmaceutique : gélules

On peut utiliser en thérapeutique humaine des gélules présentant avantageusement la composition suivante :

72 01397

-17-

2168136

Pour 1 gélule :

- composé n° 11

0,200 g

Les doses seront de 2 à 3 gélules par jour.

EXEMPLE XI

5

Forme pharmaceutique : suppositoires

On peut utiliser en thérapeutique humaine par voie rectale des suppositoires présentant avantageusement la composition suivante :

Pour 1 suppositoire :

10

- composé n° 1

0,100 g

- excipient q.s.p.

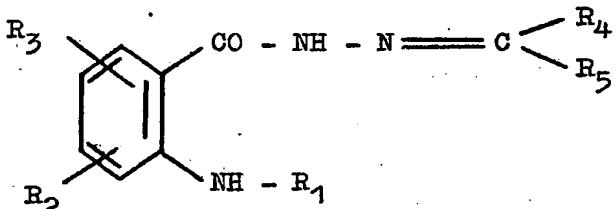
3 g

Un suppositoire le soir au coucher, un 2ème éventuellement le matin.

## - REVENDICATIONS -

1 - Nouveaux dérivés de benzoylhydrazones ortho-amino substituées caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule :

5



10

dans laquelle :

R<sub>1</sub> représente :

- 15 a) soit un noyau phényle éventuellement substitué en ortho, méta, et/ou para par un ou plusieurs radicaux alcoxy ou trifluorométhyle
- b) soit un groupement benzyle
- c) soit un groupement -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- dans lequel n est supérieur à 1; le noyau phényle étant éventuellement substitué en ortho, méta et/ou para par un ou plusieurs radicaux alcoxy
- d) soit un groupement benzoyle éventuellement substitué sur le noyau phényle en ortho, méta et/ou para par un ou plusieurs atomes d'halogènes, un ou plusieurs radicaux alkyle, alcoxy, nitro

25 R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> peuvent être identiques ou différents et représentent chacun :

- soit un atome d'hydrogène ou d'halogène, soit un radical alkyle inférieur ou nitro
- 30 R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> peuvent être identiques ou différents et représentent chacun :
  - soit un atome d'hydrogène, soit un radical alkyle inférieur ou carboxy, soit un noyau phényle éventuellement substitué en ortho, méta et/ou para par un ou plusieurs atomes d'halogènes, un ou plusieurs radicaux hydroxyle, ou dialkylamino dans le cas où R<sub>1</sub> prend la signification a) ou c) ou d)
  - soit un noyau pyridyle en ortho, méta ou para.



2 - Dérivés selon la revendication 1 caractérisés en ce que R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont des radicaux méthyle et R<sub>1</sub> un radical benzyle, phénylethyle ou benzoyle.

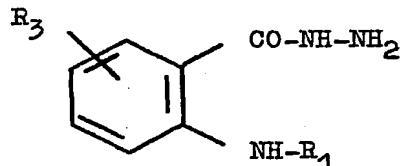
3 - Dérivés selon la revendication 1 caractérisés en ce que 5 l'un des radicaux R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> est un noyau phényle éventuellement substitué et l'autre est l'hydrogène.

4 - Dérivés selon la revendication 1 caractérisés en ce qu'ils sont constitués par la N(benzylamino-2 benzoyl)N' isopropylidène hydrazine, la N[(orthofluorobenzoyl)amino-2 benzoyl] 10 N' isopropylidène hydrazine, la N[chloro-4 (phénylethylamino-2 benzoyl)N' isopropylidène hydrazine, la N(paranitrobenzoyl-amino-2 benzoyl) N' benzylidène hydrazine, la N(métratrifluorométhylphényleamino-2 benzoyl) N' hydroxy-2' benzylidène hydrazine ou la N(diméthoxy-3',4' phénylethylamino-2 benzoyl) N' 15 (paradiméthylamino-benzylidène) hydrazine.

5 - Procédé de préparation de dérivés de benzoylhydrazones ortho-amino substituées selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il comporte la réaction d'un benzoyl-hydrazine orthoamino substituée

20

25



avec une aldéhyde ou une cétone R<sub>4</sub>-CO-R<sub>5</sub>.

6 - Médicaments, notamment à activité analgésique, anti-inflammatoire ou antipyrrétique, caractérisés en ce qu'ils comportent comme composé actif au moins un dérivé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4.

7 - Médicaments selon la revendication 6, caractérisés en ce qu'ils sont présentés sous forme de comprimés, de gélules ou de suppositoires.

Translation of French Patent 2 168 136

5 Novel benzoylhydrazone derivatives substituted by an  
amino group in the ortho position

A subject matter of the present invention is novel  
benzohydrazone derivatives substituted by an amino  
group in the ortho position of general formula:

10

in which:

$R_1$  represents:

- 15 a) either a phenyl ring optionally substituted in  
the ortho, meta and/or para position by one or  
more alkoxy or trifluoromethyl radicals,  
b) or a benzyl group,  
c) or a group in which  $n$  is greater  
than 1; the phenyl ring optionally being  
substituted in the ortho, meta and/or para  
position by one or more alkoxy radicals,  
d) or a benzoyl group optionally substituted on  
the phenyl ring in the ortho, meta and/or para  
25 position by one or more halogen atoms or one  
or more alkyl, alkoxy or nitro radicals,

20  $R_2$  and  $R_3$  can be identical or different and each  
represents:

- 30 - either a hydrogen or halogen atom or a lower  
alkyl or nitro radical,

25  $R_4$  and  $R_5$  can be identical or different and each  
represents:

- 35 - either a hydrogen atom or a lower alkyl or  
carboxyl radical or a phenyl ring optionally  
substituted in the ortho, meta and/or para  
position by one or more halogen atoms, one or  
more hydroxyl radicals or one or more  
dialkylamino radicals in the case where  $R_1$  has

the meaning a) or c) or d),  
- or a pyridyl ring in the ortho, meta or para  
position.

These compounds are useful from the pharmaceutical viewpoint because they have advantageous analgesic, antiinflammatory and antipyretic properties.

These derivatives are advantageously prepared via the preparation of an intermediate compound: a benzoylhydrazine substituted by an amino group in the ortho position, the procedure for which, disclosed in patent application PV-70-32.533, filed by the Applicant Company on September 8, 1970, for: "Benzoylhydrazines substituted by an amino group in the ortho position", can be summarized as follows:

15 A) When  $R_1$  represents a phenyl or phenylalkyl radical:  
1) in a first step, a 2-chlorobenzoic acid and a primary amine are condensed according to the process described by Ullmann in order to obtain an N-substituted anthranilic acid, according to the reaction:

25 2) the N-substituted anthranilic acid is cyclized by phosgene to give N-substituted isatoic anhydride, according to the reaction:

30 3) hydrazine hydrate is reacted with this anhydride in order to produce a benzoylhydrazine substituted by an amino group in the ortho position, according to the reaction:

35

B) When  $R_1$  represents a benzoyl group  $-CO-R'$ :  
1) an acid chloride is reacted with an anthranilic

acid,

2) the derivative obtained is cyclized in acetic anhydride to give a benzoxazinone, according to the reactions:

5

10 3) finally, by a reaction analogous to that carried out on the isatoic anhydride, hydrazine hydrate is reacted in order to produce a benzoylhydrazine substituted by an amino group in the ortho position:

15 In either case, the benzoylhydrazines thus being prepared as intermediates, they are reacted in a second stage with an aldehyde or a ketone in order to produce the derivatives forming the subject matter of the patent, according to the reaction:

20 The derivatives according to the invention are described below in more detail using a few implementation examples which are only given purely by way of explanation and without any limitation.

25 Examples I to V describe the preparation of various compounds, the formulae of which are explained and the analyses of which are summarized in a summarizing table. Examples VI to VIII illustrate the pharmacological activity of such compounds and examples IX to XI illustrate their use in the preparation of medicaments.

EXAMPLE I:

N-[4-Chloro-2-(phenylethylamino)benzoyl]-N'-isopropylidenehydrazine: (compound No. 9 of the summarizing table)

35 16.9 g (0.058 mol) of 4-chloro-2-(phenylethylamino)benzoylhydrazine are dissolved in 300 ml of acetone. The solution is heated at reflux for a few moments and is allowed to cool. The acetone is

partially concentrated. The precipitate obtained is filtered off and washed with petroleum ether.

5 The following derivatives, the physical characteristics of which are given in the summarizing table, are prepared according to the same procedure.

N-[2-(Benzylamino)benzoyl]-N'-isopropylidenehydrazine:

(compound No. 1)

Obtained using 2-(benzylamino)benzoylhydrazine.

N-[4-Nitro-2-(benzylamino)benzoyl]-N'-isopropylidene-

10 hydrazine: (compound No. 2)

Obtained using 4-nitro-2-(benzylamino)benzoylhydrazine

N-[4-Chloro-2-(benzylamino)benzoyl]-N'-isopropylidene-  
hydrazine: (compound No. 4)

15 Obtained using 4-chloro-2-(benzylamino)benzoylhydrazine.

N-[4-Chloro-2-(4'-methoxyphenylamino)benzoyl]-N'-iso-  
propylidenehydrazine: (compound No. 6)

20 Obtained using 4-chloro-2-(4'-methoxyphenylamino)-benzoylhydrazine.

EXAMPLE II:

N-[5-Methyl-2-(para-toluoylamino)benzoyl]-N'-isopropyl-  
idenehydrazine: compound No. 8

25 15 g (0.053 mol) of 5-methyl-2-(para-toluoylamino)benzoylhydrazine are dissolved under cold conditions with 150 ml of acetone and are left stirring; After a few minutes, a copious precipitate is formed, which precipitate is separated by filtering and is washed with ether.

30 The following derivatives, the physical characteristics of which are given in the summarizing table, are prepared according to the same procedure.

N-[4'-Nitro-2-(benzoylamino)benzoyl]-N'-isopropylidene-  
hydrazine: (compound No. 3)

35 Obtained using 4-nitro-2-(benzoylamino)benzoylhydrazine.

N-[5-Methyl-2-(4'-fluorobenzoylamino)benzoyl]-N'-isopropylidenehydrazine: (compound No. 5)

Obtained using 5-methyl-2-(4'-fluorobenzoylamino)-benzoylhydrazine.

5 N-[5-Methyl-2-(4'-bromobenzoylamino)benzoyl]-N'-isopropylidenehydrazine: (compound No. 7)

Obtained using 5-methyl-2-(4'-bromobenzoylamino)-benzoylhydrazine.

10 N-[2-(ortho-Methoxybenzoylamino)benzoyl]-N'-isopropylidenehydrazine: (compound No. 10)

Obtained using 2-(ortho-methoxybenzoylamino)-benzoylhydrazine.

15 N-[2-(ortho-Fluorobenzoylamino)benzoyl]-N'-isopropylidenehydrazine: (compound No. 11)

Obtained using 2-(ortho-fluorobenzoylamino)-benzoylhydrazine.

20 N-[4-Chloro-2-(para-toluoylamino)benzoyl]-N'-isopropylidenehydrazine: (compound No. 15)

Obtained using 4-chloro-2-(para-toluoylamino)-benzoylhydrazine.

25 N-[2-(para-Methylbenzoylamino)benzoyl]-N'-isopropylidenehydrazine: (compound No. 25)

Obtained using 2-(para-methylbenzoylamino)benzoylhydrazine.

30 N-[5-Methyl-2-(ortho-fluorobenzoylamino)benzoyl]-N'-isopropylidenehydrazine: (compound No. 29)

Obtained using 5-methyl-2-(ortho-fluorobenzoylamino)benzoylhydrazine.

### EXAMPLE III

35 N-[5-Methyl-2-(para-fluorobenzoylamino)benzoyl]-N'-benzylidenehydrazine: (compound No. 16)

10 g (0.035 mol) of 5-methyl-2-(para-fluorobenzoylamino)benzoylhydrazine and 3.7 g (0.035 mol) of benzaldehyde in 250 ml of absolute ethanol are brought to reflux for 3 hours. The mixture is allowed to cool and the product is filtered off. The precipitate collected is recrystallized from ethyl acetate.

The following derivatives, the physical charac-

teristics of which are given in the summarizing table, are prepared according to the same procedure.

N-[5-Methyl-2-(para-fluorobenzoylamino)benzoyl]-N'-(methylbenzylidene)hydrazine: (compound No. 18)

5        Obtained using acetophenone.

N-[5-Methyl-2-(para-fluorobenzoylamino)benzoyl]-N'-(3',5'-dichloro-2'-hydroxybenzylidene)hydrazine:

(compound No. 12)

      Obtained using 3,5-dichlorosalicylaldehyde.

10      N-[5-Methyl-2-(para-fluorobenzoylamino)benzoyl]-N'-(2'-hydroxybenzylidene)hydrazine: (compound No. 14)

      Obtained using salicylaldehyde.

N-[2-(para-Nitrobenzoylamino)benzoyl]-N'-benzylidenehydrazine: (compound No. 23)

15      Obtained using 2-(para-nitrobenzoylamino)benzoylhydrazine and benzaldehyde.

N-[2-(para-Nitrobenzoylamino)benzoyl]-N'-(2'-hydroxybenzylidene)hydrazine: (compound No. 24)

20      Obtained using the same hydrazine as above and salicylaldehyde.

N-[2-(para-Nitrobenzoylamino)benzoyl]-N'-(3',5'-dichloro-2'-hydroxybenzylidene)hydrazine:

(compound No. 26)

25      Obtained using the same hydrazine and 3,5-dichlorosalicylaldehyde.

N-[2-(para-Nitrobenzoylamino)benzoyl]-N'-(carboxyethylidene)hydrazine: (compound No. 27)

      Obtained using the same hydrazine and pyruvic acid.

30      N-[2-(Benzylamino)benzoyl]-N'-(2'-hydroxybenzylidene)hydrazine: (compound No. 28)

      Obtained using 2-(benzylamino)benzoylhydrazine and salicylaldehyde.

N-[2-(meta-Trifluoromethylphenylamino)benzoyl]-N'-(2'-hydroxybenzylidene)hydrazine: (compound No. 30)

35      Obtained using 2-(meta-trifluoromethylphenylamino)benzoylhydrazine and salicylaldehyde.

N-[2-(3',4'-Dimethoxyphenylethylamino)benzoyl]-N'-(2"-hydroxybenzylidene)hydrazine: (compound No. 32)

Obtained using 2-(3',4'-dimethoxyphenylethylamino)-benzoylhydrazine and salicylaldehyde.

5 N-[4-Chloro-2-(4'-methoxyphenylamino)benzoyl]-N'-(2"-hydroxybenzylidene)hydrazine: (compound No. 33)

Obtained using 4-chloro-2-(4'-methoxyphenylamino)-benzoylhydrazine and salicylaldehyde.

EXAMPLE IV

10 N-[5-Methyl-2-(para-fluorobenzoylamino)benzoyl]-N'-(para-(dimethylamino)benzylidene)hydrazine:  
(compound No. 19)

10 g (0.035 mol) of 5-methyl-2-(para-fluorobenzoylamino)benzoylhydrazine and 5.2 g (0.035 mol) of para-(dimethylamino)benzaldehyde in 250 ml of absolute ethanol are brought to reflux for 3 hours. The mixture is allowed to cool. After having filtered it off and having dried it, the precipitate is washed under warm conditions with ethyl acetate.

20 The following derivative, the physical characteristics of which are given in the summarizing table, is prepared according to the same procedure.

N-[2-(3',4'-Dimethoxyphenylethylamino)benzoyl]-N'-(para-(dimethylamino)benzylidene)hydrazine:

25 (compound No. 31)

Obtained using 2-(3',4'-dimethoxyphenylamino)-benzoylhydrazine.

EXAMPLE V

30 N-[2-(para-Nitrobenzoylamino)benzoyl]-N'-nicotinylidenehydrazine: (compound No. 21)

10 g (0.033 mol) of 2-(para-nitrobenzoylamino)-benzoylhydrazine are heated at reflux for 2 hours with 3.6 g (0.033 mol) of nicotinaldehyde in 150 ml of acetic acid. The mixture is concentrated to dryness and 35 then the residue is washed successively with alcohol and with petroleum ether.

The following derivatives, the physical characteristics of which are given in the summarizing table,

are prepared according to the same procedure.

N-[5-Methyl-2-(para-fluorobenzoylamino)benzoyl]-N'-nicotinylidenehydrazine: (compound No. 17)

Obtained using 5-methyl-2-(para-fluorobenzoyl-  
5 amino)benzoylhydrazine.

N-[5-Methyl-2-(para-fluorobenzoylamino)benzoyl]-N'-isonicotinylidenehydrazine: (compound No. 13)

Obtained using 2-(para-fluorobenzoylamino)benzoyl-  
hydrazine and isonicotinaldehyde.

10 N-[2-(para-Nitrobenzoylamino)benzoyl]-N'-isonicotinylidenehydrazine: (compound No. 20)

Obtained using 2-(para-nitrobenzoylamino)benzoyl-  
hydrazine and isonicotinaldehyde.

15 N-[2-(para-Nitrobenzoylamino)benzoyl]-N'-picolinylidenehydrazine: (compound No. 22)

Obtained using 2-(para-nitrobenzoylamino)benzoyl-  
hydrazine and pyridine-2-aldehyde.

SUMMARIZING TABLE

General formula:

- 9 -

Product	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	M.P. (°C)	Elemental analysis				Found
							C%	H%	N%	C%	
1	H	H	CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	143	72.5	6.8	14.96	72.92	6.66 14.84
2	NO <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	218	62.50	5.56	17.17	62.11	5.51 17.30
3	H	H	CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	212	60.0	4.70	16.7	60.08	4.85 16.29
4	C1	H	CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	196	64.6	5.74	13.30	64.86	5.82 12.93
5	H	CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	202	66.0	5.55	12.85	65.68	5.39 12.64
6	C1	H	CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	205	61.5	5.43	12.67	61.46	5.20 12.57
7	H	CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	225	55.6	4.67	10.8	55.84	4.73 10.8
8	H	CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	216	70.5	6.55	13.0	70.49	6.50 12.87
9	C1	H	CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	153	65.7	6.12	12.73	65.45	6.19 12.77
10	H	H	CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	205	66.55	5.88	12.92	66.34	5.83 12.70
11	H	H	CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	190	65.25	5.14	13.40	65.30	5.37 13.30
12	H	CH <sub>3</sub>			H	250	57.4	3.50	9.12	57.72	3.66 8.93
13		H	CH <sub>3</sub>		H	240	67.00	4.55	14.86	66.84	4.46 15.11

Product						Elemental analysis						
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	M.P. (°C)	Calculated			Found		
							C%	H%	N%	C%	H%	N%
14	H	CH <sub>3</sub>		H	234	67.5	4.64	10.73	67.23	4.72	10.75	
15	Cl	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	205	63.0	5.28	12.25	62.80	5.32	11.87	
16	H	CH <sub>3</sub>		H	211	70.5	4.84	11.2	70.44	4.74	11.21	
17	H	CH <sub>3</sub>		H	214	67.0	4.55	14.9	67.58	4.63	14.83	
18	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		229	71.0	5.16	10.8	70.78	5.24	10.63	
19	H	CH <sub>3</sub>		H	238	68.9	5.55	13.4	68.97	5.54	12.98	
20	H	H		H	261	61.69	3.88	17.96	61.49	3.99	17.59	
21	H	H		H	239	61.69	3.88	17.96	62.03	3.70	17.62	
22	H	H		H	206	61.69	3.88	17.96	61.62	3.87	17.87	
23	H	H		H	261	64.9	4.15	14.15	65.00	4.13	14.42	
24	H	H		H	260	62.4	3.95	13.88	62.86	4.05	13.52	
25	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	200	68.70	6.07	13.31	69.07	6.09	13.74	
26	H	H		H	266	53.3	2.98	11.85	53.70	3.17	11.52	
27	H	H	COOH	CH <sub>3</sub>	200	55.0	3.81	15.11	54.86	4.15	14.80	

Product	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	M.p. (°C)	Elemental analysis				Found N%		
							Calculated		Found				
							C%	H%	N%	C%	H%	N%	
28	H	H		H		149	73.0	5.55	12.15	72.55	5.54	12.24	
29	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	200	66.0	5.55	12.80	66.08	5.83	12.62		
30	H	H		H		74	63.2	4.04	10.5	62.79	4.09	10.33	
31	H	H		H		159	69.93	6.77	12.55	69.45	6.81	12.48	
32	H	H		H		136	68.9	5.96	10.0	69.01	6.06	9.81	
33		C1	H			H	185	63.7	4.58	10.61	63.67	4.58	10.51

EXAMPLE VI: Analgesic activity

This activity was demonstrated by the Siegmund test (Reference: Siegmund E.A.; Cadmus R.A. and Lu G., "A method for evaluating both nonnarcotic and narcotic analgesics", Proc. Soc. Exp. Biol., 1957, b, 95, 729-731.

Principle:

The injection of an irritating agent, phenylbenzoquinone (as a 0.02% solution), into the peritoneum of the mouse causes stretching or twisting movements (Wrigthing Syndrome), the frequency of which is reduced by the preventive administration of analgesic. The substances are given orally 30 minutes before the injection of irritating agent. The number of stretchings between the 5th and the 10th minute after injection of phenylbenzoquinone is counted. The percentage of animals protected is calculated. A mouse is regarded as protected if it carries out less than 5 stretchings in 5 minutes.

20 Results:

Product No.	Acute toxicity per os - mouse LD <sub>50</sub> (mg/kg)	Dose administered mg/kg per os	Percentage of activity with respect to the controls
1	> 1200	180	80
		90	40
9	900	90	50
11	> 1200	300	70
		150	30

Under the same experimental conditions, glaphenine, administered per os at a dose of 60 mg/kg, gives 100% activity.

Conclusions:

These compounds, which have a low toxicity, exhibit a noteworthy analgesic activity. Compound No. 1 has, at sufficient doses, an activity comparable to that of glaphenine at a dose of 60 mg/kg per os.

EXAMPLE VII: Antiinflammatory activity

This activity was demonstrated by the carrageenan-induced edema test (Reference: Winter C.A., Risley, E.A. and Nuss G.N., "Carrageenan-induced edema in hind paw of the rat as an assay for anti-inflammatory drugs", Proc. Soc. Exp. Biol., N.Y., 111, 544 (1962)).

Principle:

The rat receives an injection in the arch of the foot of 0.05 ml of a 1% solution of carrageenan in physiological saline. The volume of the paw is measured before and 3 hours after the injection of the inflammatory agent using an Apelab plethysmograph. All the substances are administered orally one hour before the injection of carrageenan.

15 Results:

Product No.	Acute toxicity per os - mouse LD <sub>50</sub> (mg/kg)	Dose administered per os (mg/kg)	Percentage of inhibition with respect to the controls
1	> 1200	240	40
11	> 1200	300	20
23	> 1200	300	30
30	> 1200	120	40

Under the same experimental conditions, niflumic acid, administered at a dose of 60 mg/kg per os, gives 50% inhibition.

Conclusions:

20 These compounds, which have a very low toxicity, exhibit a very marked antiinflammatory activity. Compounds No. 1 and No. 31 have in particular, at sufficient doses, an activity comparable to that of niflumic acid at a dose of 60 mg/kg per os.

25 EXAMPLE VIII: Antipyretic activity

The study consists in demonstrating the reduction in or the inhibition of the hyperthermia caused by brewers' yeast (References: Smith P.K. and Hambourger W.E., J. Pharmacol. Exp. Therm., 54, 346

(1935).

Principle:

5 The hyperthermia is caused experimentally in the rat by subcutaneous injection of brewers' yeast (in a proportion of 2 ml per rat of a 20% suspension in physiological saline) the day before the experiment. On the morning of the experiment, the test product is given at a dose approximately one tenth of the LD<sub>50</sub>, per os.

10 The rectal temperature is measured at 30 minutes, 1 hour, 2 hours and 3 hours after the administration of the product.

Results:

Product No.	Acute toxicity, mouse, per os LD <sub>50</sub> (mg/kg)	Dose administered per os (mg/kg)	Activity
1	> 1200	150	marked
11	> 1200	300	slight

15 Under the same experimental conditions, pyramidon, at a dose of 100 mg/kg, exhibits a high activity.

Conclusions:

The marked antipyretic activity of compound No. 1, which is very weakly toxic, should be pointed out.

EXAMPLE IX

20 Pharmaceutical form: tablets

Use may be made, in human therapy, of tablets advantageously exhibiting the following composition:

For 1 tablet:

- Compound No. 1	0.100 g
- Siliceous earth	0.100 g
- Sugar	0.040 g
- Talc	0.015 g
- Starch	0.015 g
- Magnesium stearate	0.015 g

30 The average doses will be from 1 to 4 tablets per day.

EXAMPLE X

Pharmaceutical form: hard gelatin capsules

Use may advantageously be made, in human therapy, of hard gelatin capsules advantageously exhibiting the following composition:

5 For 1 hard gelatin capsule:

- Compound No. 11 0.200 g

The doses will be from 2 to 3 hard gelatin capsules per day.

EXAMPLE XI

10 Pharmaceutical form: suppositories

Use may be made, in human therapy, by the rectal route, of suppositories advantageously exhibiting the following composition:

For 1 suppository:

15 - Compound No. 1 0.100 g

- Excipient q.s. for 3 g

One suppository in the evening on going to bed, possibly a 2nd in the morning.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A novel benzoylhydrazone derivative substituted by an amino group in the ortho position, which  
5 corresponds to the formula:

in which:

10  $R_1$  represents:

- a) either a phenyl ring optionally substituted in the ortho, meta and/or para position by one or more alkoxy or trifluoromethyl radicals,
- b) or a benzyl group,
- 15 c) or a group in which  $n$  is greater than 1; the phenyl ring optionally being substituted in the ortho, meta and/or para position by one or more alkoxy radicals,
- d) or a benzoyl group optionally substituted on the phenyl ring in the ortho, meta and/or para position by one or more halogen atoms or one or more alkyl, alkoxy or nitro radicals,

20  $R_2$  and  $R_3$  can be identical or different and each represents:

25 - either a hydrogen or halogen atom or a lower alkyl or nitro radical,

$R_4$  and  $R_5$  can be identical or different and each represents:

- 30 - either a hydrogen atom or a lower alkyl or carboxyl radical or a phenyl ring optionally substituted in the ortho, meta and/or para position by one or more halogen atoms, one or more hydroxyl radicals or one or more dialkylamino radicals in the case where  $R_1$  has the meaning a) or c) or d),
- 35 - or a pyridyl ring in the ortho, meta or para position.

2. The derivative as claimed in claim 1, wherein

$R_4$  and  $R_5$  are methyl radicals and  $R_1$  is a benzyl, phenylethyl or benzoyl radical.

3. The derivative as claimed in claim 1, wherein one of the  $R_4$  and  $R_5$  radicals is an optionally 5 substituted phenyl ring and the other is hydrogen.

4. The derivative as claimed in claim 1, which is  $N$ -[2-(benzylamino)benzoyl]- $N'$ -isopropylidenehydrazine,  $N$ -[2-(ortho-fluorobenzoylamino)benzoyl]- $N'$ -isopropylidenehydrazine, 10  $N$ -[2-(4-chlorophenylethylamino)benzoyl]- $N'$ -isopropylidenehydrazine,  $N$ -[2-(para-nitrobenzoylamino)benzoyl]- $N'$ -benzylidenehydrazine, 15  $N$ -[2-(meta-trifluoromethylphenylamino)benzoyl]- $N'$ -(2'-hydroxybenzylidene)hydrazine or  $N$ -[2-(3',4'-dimethoxy-phenylethylamino)benzoyl]- $N'$ -(para-(dimethylamino)-benzylidene)hydrazine.

5. A process for the preparation of the benzoylhydrazone derivative substituted by an amino group in the ortho position as claimed in any one of 20 claims 1 to 4, which comprises the reaction of a benzoylhydrazine substituted by an amino group in the ortho position

25

with an aldehyde or a ketone  $R_4$ -CO- $R_5$ .

6. A medicament, in particular with an analgesic, antiinflammatory or antipyretic activity, which comprises, as active compound, at least one derivative 30 as claimed in any one of claims 1 to 4.

7. The medicament as claimed in claim 6, which is present in the form of tablets, hard gelatin capsules or suppositories.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**